



Oliver Elsner (Autor)

Synthese neuartiger Derivate von *p*-Borono-L-Phenylalanin für eine selektive Krebstherapie durch Bestrahlung mit thermischen Neutronen

Oliver Elsner

**Synthese neuartiger Derivate
von *p*-Borono-L-Phenylalanin
für eine selektive Krebstherapie durch
Bestrahlung mit thermischen Neutronen**

Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1797>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

INHALTSVERZEICHNIS

I.	ALLGEMEINER TEIL	1
1	Einleitung	1
2	Grundlegende Aspekte der Bor-Neutroneneinfang-Therapie	3
2.1	Neutronenquellen für die BNCT	5
3	Verbindungen für die BNCT	7
3.1	Verbindungen in klinischen Studien	7
3.2	Borhaltige Aminosäuren	10
3.3	Weitere borhaltige Derivate von Biomolekülen	14
3.4	Borhaltige Verbindungen mit DNA-bindenden Strukturelementen	18
4	Tumor-Targeting in der BNCT	20
4.1	Porphyrine	21
4.2	Immuntherapie in der BNCT	23
4.3	Targeting mit Peptiden	27
4.3.1	Targeting des Somatostatin Rezeptors	27
4.3.2	Targeting des CCK-B-/Gastrin-Rezeptors	28
5	Zielsetzung	32
6	Synthese der mit DNA-Bindern verknüpften L-BPA-Derivate	36
6.1	Synthese der Bausteine	36
6.1.1	Synthese der 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäure (42)	36
6.1.2	Synthese der <i>p</i> -Borono-L-Phenylalanin-Bausteine	37
6.1.3	Mechanismus der Palladium-katalysierten Borylierung nach <i>Miyaura</i>	39
6.2	Synthese von TMI-L-BPA (65)	41
6.3	Synthese von TMI-Gly-L-BPA (68)	43
6.3.1	Diskussion der spektroskopischen Daten der Boronsäure 68	44
6.4	Synthese von TMI- β -Ala-L-BPA (69)	47
6.5	Synthese von TMI-GABA-L-BPA (70)	49
6.6	Synthese von DMAI-L-BPA (66)	50
6.6.1	Diskussion der spektroskopischen Daten der Boronsäure 66	56
6.7	Biologische Evaluation der L-BPA-Derivate	59
6.7.1	Der MTT-Test zur Bestimmung der Zellvitabilität	59
6.7.2	Zytotoxizitäten der Boronsäuren 65 , 66 und 68-70	61

7	Synthese der geschützten Tetragastrin-Derivate 129 und 130	62
7.1	Literaturbekannte Tetragastrinsynthesen	62
7.2	Synthese von Benzylester-geschütztem Tetragastrin 129	64
7.3	Synthese von Allylester-geschütztem Tetragastrin 130	67
7.3.1	Diskussion der spektroskopischen Daten des Tetrapeptids 130 und des Diastereomers 156	72
8	Synthese der L-BPA-haltigen Tetragastrin-Derivate	76
8.1	Synthese des Pentapeptids BPATrpMetAspPheNH ₂ (72)	76
8.1.1	Mechanismus der Palladium-katalysierten Allyl-Entschützung	85
8.1.2	Diskussion der spektroskopischen Daten des Pentapeptids 72	86
8.2	Synthese des Pentagastrin-Derivats 73	89
9	Synthese der L-BPA-haltigen Tetragastrin-Derivate mit DNA-bindenden Indoleinheiten	91
9.1	Kupplung von 68 mit Benzyl-geschütztem Tetragastrin 129	92
9.2	Untersuchungen zur "5 + 1"-Synthese von 74 und 75	94
9.3	Synthese des Pentapeptids 74 mit DNA-bindender TMI-Einheit	95
9.4	Synthese des Hexapeptids 77	97
9.5	Synthese des Pentapeptids 75 mit DNA-bindender DMAI-Einheit	98
9.5.1	Diskussion der spektroskopischen Daten von 75	100
10	Zusammenfassung	104
II.	EXPERIMENTELLER TEIL	114
1	Allgemeine Arbeitstechniken	114
2	Verwendete Geräte	114
3	Synthese von 5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-carbonsäure (42)	117
3.1	5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (82)	117
3.2	5,6,7-Trimethoxy-1H-indol-2-carbonsäure (42)	118
4	Synthese der Spacer	119
4.1	β -Alaninmethylester-Hydrochlorid (106)	119
4.2	γ -Aminobuttersäuremethylester-Hydrochlorid (112)	119
5	Synthese der p-Borono-L-phenylalanin Bausteine	121
5.1	p-Iod-L-Phenylalanin-Acetat (84)	121
5.2	p-Iod-L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (85)	122
5.3	N-Boc-p-Iod-L-phenylalaninmethylester (86)	122

5.4	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester (89)	123
5.5	(<i>S</i>)-2-Amino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionsäuremethylester-Trifluoracetat (97)	124
5.6	(<i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butoxycarbonylamino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionsäure (162)	125
5.7	(<i>S</i>)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(4-iod-phenyl)-propionsäure (160)	126
5.8	(<i>S</i>)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionsäure (158)	127
5.9	3-[(<i>S</i>)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(4-iod-phenyl)-propionylamino]-propionsäure- <i>tert</i> -butylester (177)	128
5.10	3-[(<i>S</i>)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionylamino]-propionsäure- <i>tert</i> -butylester (178)	130
5.11	3-[(<i>S</i>)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propionylamino]-propionsäure (175)	131
6	Synthese von (<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-[(5,6,7-trimethoxy-1<i>H</i>-indol-2-carbonyl)-amino]-propionsäure (TMI-L-BPA) (65)	133
6.1	(<i>S</i>)-3-(4-Iod-phenyl)-2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionsäuremethylester (99)	133
6.2	(<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionsäure (TMI-L-BPA) (65)	134
7	Synthese von (<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1<i>H</i>-indol-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-propionsäure (TMI-Gly-L-BPA) (68)	137
7.1	[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-essigsäureethylester (102)	137
7.2	[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-essigsäure (103)	138
7.3	(<i>S</i>)-3-(4-Iod-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-propionsäuremethylester (104)	139
7.4	(<i>S</i>)-3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-propionsäure (187)	141
7.5	(<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-acetylamino}-propionsäure (TMI-Gly-L-BPA) (68)	142
8	Synthese von (<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1<i>H</i>-indol-2-carbonyl)-amino]-propionylamino}-propionsäure (TMI-β-Ala-L-BPA) (69)	144
8.1	3-[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionsäuremethylester (108)	144

8.2	3-[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionsäure (109)	145
8.3	(<i>S</i>)-3-(4-Iod-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionylamino}-propionsäuremethylester (110)	146
8.4	(<i>S</i>)-3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionylamino}-propionsäure (188)	148
8.5	(<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-propionylamino}-propionsäure (TMI- β -Ala-L-BPA) (69)	149
9	Synthese von (<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1<i>H</i>-indol-2-carbonyl)-amino]-butyrylamino}-propionsäure (TMI-GABA-L-BPA) (70)	151
9.1	4-[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-buttersäuremethylester (189)	151
9.2	4-[(5,6,7-Trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-buttersäure (113)	152
9.3	(<i>S</i>)-3-(4-Iod-phenyl)-2-{4-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-butyrylamino}-propionsäuremethylester (114)	153
9.4	(<i>S</i>)-3-[4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-butyrylamino}-propionsäure (190)	155
9.5	(<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{2-[(5,6,7-trimethoxy-1 <i>H</i> -indol-2-carbonyl)-amino]-butyrylamino}-propionsäure (TMI-GABA-L-BPA) (70)	156
10	Synthese von (<i>S</i>)-3-(4-Dihydroxyboryl-phenyl)-2-{[5-(2-dimethylaminoethoxy)-1<i>H</i>-indol-2-carbonyl]-amino}-propionsäure-Trifluoracetat (DMAI-L-BPA) (66)	158
11	Synthese der geschützten Tetrapeptide 129 und 130	160
11.1	L-Asparaginsäure- β -allylester-Hydrochlorid (151)	160
11.2	<i>N</i> -Boc-L-Asparaginsäure- β -allylester (149)	160
11.3	<i>N</i> -Boc-L-Asparagyl- β -allylester-L-phenylalaninamid (BocAsp(OAll)PheNH ₂) (152)	161
11.4	<i>N</i> -Boc-L-Tryptophyl-L-methionin (BocTrpMetOH) (144)	163
11.5	<i>N</i> -Boc-L-Tryptophyl-L-Methionyl-L-Aspartyl-(β -O-Allyl)-L-Phenylalaninamid (BocTrpMetAsp(OAll)PheNH ₂) (154)	164
11.6	L-Tryptophyl-L-Methionyl-L-Aspartyl-(β -O-Allyl)-L-Phenylalaninamid-Trifluoracetat (TFA·HTrpMetAsp(OAll)PheNH ₂) (130)	166
11.7	<i>N</i> -Boc-L-Asparagyl- β -benzylester-L-phenylalaninamid (BocAsp(OBn)PheNH ₂) (141)	168
11.8	<i>N</i> -Boc-L-Tryptophyl-L-Methionyl-L-Asparagyl-(β -O-Benzyl)-L-Phenylalaninamid (BocTrpMetAsp(OBn)PheNH ₂) (148)	169

11.9	L-Tryptophyl-L-Methionyl-L-Asparagyl-(β -O-Benzyl)-L-Phenylalaninamid-Trifluoracetat (TFA·HTrpMetAsp(OBn)PheNH ₂) (129)	171
12	Synthese von BPA TrpMetAspPheNH₂ (72)	173
12.1	CbzBPA(pin)TrpMetAsp(OBn)PheNH ₂ (157)	173
12.2	TFA·BPATrpMetAspPheNH ₂ (72)	175
12.3	TFA·BPATrpMetAspPheNH ₂ (72)	177
13	TMI-Gly-BPATrpMetAsp(OBn)PheNH₂ (182)	179
14	Synthese von TMI-BPATrpMetAspPheNH₂ (74)	181
14.1	TMI-BPATrpMetAsp(OAll)PheNH ₂ (184)	181
14.2	TMI-BPATrpMetAspPheNH ₂ (74)	183
15	Synthese von TMI-β-Ala-BPATrpMetAspPheNH₂ (77)	185
15.1	TMI- β -Ala-BPATrpMetAsp(OAll)PheNH ₂ (185)	185
15.2	TMI- β -Ala-BPATrpMetAspPheNH ₂ (77)	187
16	Synthese von DMAI-BPATrpMetAspPheNH₂ (75)	189
III.	ANHANG	191
IV.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	194
V.	LITERATURVERZEICHNIS	198